Journal of Zabol Medical School

Vol 5; No. 4; Winter 2022: 182-95

Review Article

10.18502/jzms.vl5i4.????

Crossref

Exosomes and Their Impact on Chronic Myeloid Leukemia; from Its Progression to the Treatment

Elham Roshandel[1], Haniyeh Ghaffari-Nazari[2], Mahmoud Dehghani Ghorbi[3], Fatemeh Javani[4], Maryam Salimi[5], Ghazaleh Sankanian[6], Masoud Soleimani[7]

Received: 24.09.2022

Accepted: 01.11.2022

Published: 05.01.2023

Abstract

Background: Occasionally the disease severity of CML, nay progress at an accelerated rate and the blast phase could be associated with a worse prognosis and a higher mortality rate. Exosomes are nanosized lipid vesicles with the ability to regulate various intra and extracellular mechanisms through transferring their content including proteins, RNAs, miRNAs and DNAs to the tumor microenvironment.

Methods: In this study, we aimed to review exosomes structure and biogenesis as well as different exosome sources like CML cells, mesenchymal stromal cells (MSCs), and immune cells. Moreover, the effects of secreted exosomes on CML disease such as their impact on bone marrow niche, drug resistance, leukemic cells growth and CML disease progression is briefly described here.

Results: Since exosomes play extensive roles in the regulation of niche altered by cancer, they can be very valuable in the clinic and in investigating the causes of resistance to treatment. Therefore, one of the therapeutic strategies that can be useful in the recovery process of this group of relapsed patients are exosomes.

Conclusion: In order to prevent disease advancement to accelerated and blast phases, further investigations and clinical trials are required to identify the exact function of exosomes. Therefore, exploring the content of these exosomes and optimizing their application for disease treatment, is needed to prevent disease progression and drug resistance.

Keywords: Exosomes; Chronic Myeloid Leukemia; Treatment

Citation: Roshandel E, Ghaffari-Nazari H, Dehghani Ghorbi M, Javani F, Salimi M, Sankanian G, et al. **Exosomes and Their Impact on Chronic Myeloid Leukemia; from Its Progression to the Treatment.** J Zabol Med Sch 2022; 5(4): 182-95.

1- PhD of Hematology and Blood Banking, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2- PhD of Immunology, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3- Assistant Professor of Adult Hematology & Oncology Department of Internal Medicine, Imam Hossein Hospital, School of Medicine Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran
4- MSc of Hematology and Blood Banking, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
5- PhD of Anatomy, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
6- MSc of Cellular and Molecular Bilogy, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
7- PhD of Hematology and Blood Banking, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Corresponding Author: Masoud Soleimani, **Email:** hema.197049@gmail.com

مجله دانشکده پزشکی زابل
دوره ۵، شماره ٤؛ زمستان ۱٤۰۱: ۱۹۵-۱۸۲

مقاله مروری

10.18502/jzms.vl5i4.????

Crossref

اگزوزوم‌ها و اثر آن‌ها بر بیماری لوسمی میلوئیدی مزمن؛ از پیشرفت تا درمان بیماری

الهام روشندل[۱]، هانیه غفاری نظری[۲]، محمود دهقانی قربی[۳]، فاطمه جوانی[٤]، مریم سلیمی[٥]، غزاله سنگانیان[٦]، مسعود سلیمانی[۷]

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۷/۲
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۸/۱۰
تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۱۰/۱۵

چکیده

مقدمه: بیماری CML (Chronic myelogenous leukemia) گاهی با پیشرفت بیماری به سمت فاز تسریع یافته و فاز بلاستیک پیش‌آگهی بیماری بدتر و خطر مرگ در اثر بیماری افزایش می‌یابد. اگزوزوم‌ها، وزیکول‌های لیپیدی با اندازه‌های نانو هستند که با انتقال محتوی خود شامل پروتئین‌ها، RNAها، miRNAها و DNAها، به ریزمحیط توموری قادر به تنظیم مکانیسم‌های متفاوت درون و خارج سلولی هستند.

شیوه‌ی مطالعه: هدف این مطالعه، مروری بر ساختار و بیوژنز اگزوزوم‌ها و بررسی منابع تولید آن‌ها شامل سلول‌های CML، سلول‌های بنیادی مزانشیمال MSCs (Mesenchymal stem cells) و سلول‌های ایمنی است. همچنین در مطالعه‌ی حاضر مروری بر اثرات اگزوزوم‌های ترشحی بر لوسمی میلوئیدی مزمن مانند اثر آن‌ها بر نیچ مغز استخوان، مقاوت به درمان، رشد سلول‌های لوکمیک و پیشرفت بیماری CML نیز صورت گرفته است.

یافته‌ها: از آن‌جایی که اگزوزوم‌ها اثرات گسترده‌ای در تنظیم نیچ تغییر یافته توسط سرطان ایفا می‌نمایند، می‌توانند در بالین و در بررسی علل مقاومت به درمان بسیار ارزشمند باشند. بنابراین یکی از استراتژی‌های درمانی که می‌توانند در روند بهبودی این گروه از بیماران عود کرده، سودمند واقع گردد، اگزوزوم‌ها می‌باشند.

نتیجه‌گیری: به منظور جلوگیری از پیشرفت بیماری CML به فازهای تسریع یافته و بلاستیک، تحقیقات و مطالعات بالینی گسترده جهت ارزیابی دقیق عملکرد اگزوزوم‌ها ضرورت دارد. به همین جهت، نیاز است با بررسی‌های بیشتر محتوی اگزوزوم‌ها از پیشرفت بیماری و مقاومت به درمان جلوگیری شود.

کلمات کلیدی: اگزوزوم؛ بیماری لوسمی میلوئیدی مزمن؛ درمان

ارجاع: روشندل الهام، غفاری نظری هانیه، دهقانی قربی محمود، جوانی فاطمه، سلیمی مریم، سنگانیان غزاله، سلیمانی مسعود. **اگزوزوم‌ها و اثر آن‌ها بر بیماری لوسمی میلوئیدی مزمن؛ از پیشرفت تا درمان بیماری.** مجله دانشکده پزشکی زابل ۱۴۰۱؛ ۵(۴): ۱۹۵-۱۸۲.

مقدمه

لوسمی میلوئیدی مزمن (Chronic myelogenous leukemia) CML، یک بدخیمی میلوپرولیفراتیو کلونال در سلول‌های بنیادی پیش‌ساز میلوئیدی با میزان بروز ۱-۲ بیمار به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ نفر می‌باشد. این بیماری حدود ۱۵ درصد موارد جدید بیماری لوسمی در بزرگسالان را در برمی‌گیرد (۱، ۲). مشخصه‌ی اصلی بیماری CML شناسایی کروموزوم فیلادلفیا در بیماران است. این کروموزم از یک ناپایداری ساختاری کروموزومی در اثر جابه‌جایی کروموزومی (Chromosomal Translocation) (q34;q11.2) t (9:22) حاصل می‌گردد که منجر به فیوژن ژن ابلسون (Abelson murine leukemi) ABL1 بر روی کروموزوم ۹ با ژن (cluster region Breakpoint) BCR بر روی کروموزوم ۲۲ و بیان انکوپروتئین BCR-ABL

۱- دکترای خون‌شناسی و بانک خون، مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲- دکترای ایمنولوژی، مرکزتحقیقات سلول‌های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۳- استادیار خون و سرطان بالغین، گروه داخلی، بیمارستان امام حسین، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۴- کارشناسی ارشد خون‌شناسی و بانک خون، مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۵- دکترای علوم تشریحی، مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۶- کار شناسی ارشد زیست سلولی مولکولی، مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۷- دکترای خون‌شناسی و بانک خون، مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
نویسنده مسؤول: مسعود سلیمانی
Email: hema.197049@gmail.com

می‌شود (۳، ۴). BCR-ABL یک تیروزین کیناز فعال شده است که رشد، آپوپتوز و تکثیر سلولی را از طریق تعدادی از مسیرهای سیگنالینگ از جمله Ras، RAF، JUN کیناز، MYC، PI3K/Akt و Jak/Stat تنظیم می‌کند. سه واریانت اصلی برای انکوژن BCR-ABL1 وجود دارند که از شکستگی‌های موجود در اگزون ۱ (کد کننده‌ی ایزوفرم P190)، اگزون ۱۲/۱۳ (کد کننده‌ی ایزوفرم P210)، یا اگزون ۱۹ (کد کننده‌ی ایزوفرم P230) ژن BCR حاصل می‌شوند (۵).

حدود ۵۰ درصد از بیماران CML فاقد علائم بالینی هستند. CML اغلب با استفاده از معاینات بالینی روتین یا آزمایش خون تشخیص داده می‌شود. این بیماری به سه فاز طبقه‌بندی می‌شود: فاز مزمن (Chronic phase) CP، فاز تسریع شده (Accelerated phase) AP و فاز بلاست (Blast phase) BP (۱، ۶). در صورت عدم درمان بیماری پس از گذشت حدود ۳-۵ سال از فاز مزمن، CML به فاز بلاستیک CML پیشرفت می‌کند. فاز بلاستیک حالت تهاجمی لوسمی حاد، مقاوم به شیمی‌درمانی و بسیار مرگ‌آور است. فاز تسریع شده‌ی CML نیز با افزایش توقف در بلوغ سلولی که معمولاً نشانه‌ای از بروز فاز بلاست CML است، مشخص می‌شود (۷). بیشتر بیماران (حدود ۹۰-۹۵ درصد) در فاز مزمن CML شناسایی می‌شوند و پس از فاز مزمن ابتدا وارد فاز AP و سپس وارد فاز BP می‌شوند. اما ۲۰ درصد موارد، بدون وجود علائم فاز AP تبدیل به فاز BP می‌شوند (۱).

شایع‌ترین نشانه‌های تشخیص CML در فاز مزمن آنمی و اسپلنومگالی (شایع‌ترین علامت فیزیکی تشخیص داده شده در ۴۰-۲۰ درصد موارد) است. از دیگر علائم به خستگی، کاهش وزن، ضعف و بی‌حالی و احساس سیری زودرس می‌توان اشاره کرد. تظاهرات بالینی نادر شامل خون‌ریزی (همراه با شمارش پایین پلاکت و یا اختلال عملکرد پلاکت)، افزایش پلاکت (همراه با افزایش لوکوسیت)، آرتریتیت متورم (به دلیل سطوح بالای اوریک اسید)، خون‌ریزی شبکیه و خون‌ریزی و زخم ناحیه‌ی فوقانی دستگاه گوارش (به دلیل سطوح بالای هیستامین در اثر بازوفیلی) هستند. در فازهای تبدیلی CML علایمی همچون لنفادنوپاتی، ارتشاح پوست و دیگر بافت‌ها، سردرد، درد استخوانی، درد مفصلی و تب بیشتر رخ می‌دهند. فاز تسریع شده CML با بدتر شدن علائم آنمی، اسپلنومگالی و ارتشاح ارگانی مشخص می‌شود. اما CML فاز بلاست به صورت لوسمی حاد (در ۶۰ درصد موارد میلوئیدی، در ۳۰ درصد موارد لنفوئیدی و در ۱۰ درصد موارد مگاکاریوسیتیک) با بدتر شدن مداوم علائم، خون‌ریزی، تب و عفونت ظهور می‌کند (۱).

درمان CML در اوایل دهه‌ی ۹۰ میلادی با کشف ایمتینیب مزیلات (Imatinib mesylate) IM پیشرفت چشمگیری کرد. IM، به دلیل عملکرد اختصاصی علیه فعالیت تیروزین کینازی پروتئین BCR-ABL، به عنوان خط اول درمان این بیماران در نظر گرفته می‌شود. این روش درمان میزان بقای ۱۰ ساله ی بیماران را از تقریباً ۲۰ درصد به ۸۰-۹۰ درصد افزایش داده است (۸). با وجود داروهای مهارکننده‌ی تیروزین کیناز مؤثر در درمان CML، بروز مقاومت دارویی به دلیل جهش‌های ثانویه قدرت درمانی این داروها را محدود می‌کند. بنابراین استفاده از روش‌های درمانی جایگزین برای غلبه بر مقاومت دارویی ضرورت می‌یابد (۹). نمونه‌ای از این سیستم‌های انتقال دارو لیپوزوم‌ها، وزیکول‌های سنتتیک با یک غشای دولایه لیپیدی، هستند که به طور شناخته شده‌ای در درمان سرطان‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۰). اگزوزوم‌ها وزیکول‌های کوچک مشتق از سلول‌ها با قطر ۴۰-۱۰۰ نانومتر هستند که در ابتدا درون فضای اندوزومال شکل گرفته و پس از اتصال اجسام مولتی وزیکولار (MVB) به غشای پلاسمایی و یا به طور مستقیم از غشای پلاسمایی ترشح می‌شوند (۱۱، ۱۲). این وزیکول‌ها توسط انواعی از سلول‌ها شامل سلول‌های سرطانی و غیرسرطانی آزاد می‌شوند و در انتقال انواعی از سایتوکاین‌ها، مولکول‌های چسبندگی، فاکتورهای رشد و ایجاد ارتباطات میان سلولی و همچنین یک نیچ مناسب برای رشد و تکثیر سلول‌های لوکمیک نقش مهمی ایفا می‌کنند (۱۳). در این خصوص، دستکاری ریز محیط تومور موجب تنظیم رشد، بقا و مقاوت دارویی سلول‌های لوکمیک می‌شود. اخیراً مطالعات بسیاری نقش عملکردی اگزوزوم‌ها را در ارتباط میان سلول‌های سرطانی و سالم به عنوان مولکول‌های پیام‌رسان حامل در ریز محیط تومور بیان کرده‌اند (۱۴). ارتباط میان سلول‌های لوکمیک و مغز استخوان نقش مهمی در پاتوژنز CML ایفا می‌کند. سلول‌های CML مقادیر زیادی اگزوزوم آزاد می‌کنند که در اثر ارتباط با سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های استرومال مغز استخوان منجر به پیشرفت بیماری می‌شوند (۱۳). با توجه به شواهد موجود در زمینه‌ی نقش اگزوزوم‌ها در

ایجاد، پیشرفت، تشخیص و درمان سرطان‌ها؛ در این مقاله‌ی مروری قصد داریم در ابتدا نگاه اجمالی به اگزوزوم‌ها و منشأ تولید آن‌ها داشته باشیم و سپس نقش اگزوزوم‌ها در بیماری CML و اثرات احتمالی آن‌ها در ایجاد، پیشرفت و درمان این بیماری را بررسی کنیم.

اگزوزوم

اگزوزوم‌ها وزیکول‌های متصل به غشا هستند که به مقدار زیاد در مایعات بیولوژیکی مختلف مانند خون، پلاسما، بزاق، ادرار، مایع سینوویال، مایع آمنیوتیک، آسیت بدخیم، و تراوش جنبی (Pleural effusion) حضور دارند (۱۵). در سال ۱۹۸۳، Pan و Johnstone برای نخستین بار اگزوزوم‌ها را در رتیکولوسیت‌ها به عنوان وزیکول‌های انتقالی جدید کشف کردند (۱۶). اگزوزوم‌ها پس از ادغام با غشای پلاسمایی انواع مختلفی از سلول‌ها به درون فضای خارج سلولی آزاد می‌شوند. اگزوزوم‌ها محتوی لیپید (شامل فسفاتیدیل کولین‌ها، فسفاتیدیل اتانول آمین‌ها و فسفاتیدیل سرین‌ها)، پروتئین (شامل انکوپروتئین‌ها، پروتئین‌های مهارکننده‌ی تومور و تنظیم‌کننده‌های رونویسی) و انواع نوکلئیک اسیدها (DNAها: شامل DNA تک رشته‌ای، DNA ژنومیک، DNA XX، عناصر رتروترنسپوزون و RNAها: شامل MicroRNAها و lncRNA (Long non-coding RNA)ها) هستند (۱۵، ۱۷). اگزوزوم‌ها در عملکردهای بیولوژیکی متفاوت از جمله ارتباطات درون سلولی، بیان آنتی‌ژن، ترشح پروتئین و انتقال RNA شرکت دارند. اگزوزوم‌ها بسته به سلولی که از آن منشأ گرفته‌اند در پروسه‌های مختلف پاتولوژیک و فیزیولوژیک شرکت کرده و نقش اساسی ایفا می‌کنند. به طور مثال اگزوزوم‌ها در فرایندهایی نظیر تکثیر، تمایز، مهار، خاموشی و یا مرگ سلولی ایفای نقش می‌کنند (۱۸، ۱۹).

شکل‌گیری و ساخت اگزوزوم‌ها: اگزوزوم‌ها در طی پروسه‌ای شامل دو بار تورفتگی غشای پلاسمایی و تشکیل اجسام مولتی وزیکولار درون سلولی (Multivesicular bodies) MVBs حاوی وزیکول‌های اینترلومینال (Intraluminal vesicles) ILVs ساخته می‌شوند. ILVها در نهایت به عنوان اگزوزوم‌ها با قطری به اندازه‌ی ۴۰ تا ۱۶۰ نانومتر از طریق ادغام MVB با غشای پلاسمایی و از طریق فرایند اگزوسیتوز ترشح می‌شوند (۲۰). ساخت اگزوزوم‌ها از درون یک سیستم اندوزومال شروع می‌شود؛ در اولین تورفتگی غشای پلاسمایی یک ساختار فنجانی شکل شامل پروتئین‌های سطح سلولی و پروتئین‌های محلول همراه با محیط خارج سلولی تشکیل می‌شود. در این حالت یک اندوزوم اولیه (Early-sorting endosomes) ESE به صورت خود به خودی تشکیل شده و در برخی موارد نیز مستقیماً با یک ESE که از قبل وجود داشته ادغام می‌شود. شبکه‌ی ترانس-گلژی و اندوپلاسمیک رتیکولوم نیز می‌توانند در تشکیل ESE شرکت داشته باشند (۲۱). سپس ESEها به اندوزوم‌های ثانویه (Late-sorting endosomes) LSEs تبدیل شده و در نهایت MVBs را ایجاد کرده که اندوزوم‌های مولتی وزیکولار نیز نامیده می‌شوند. MVBs از طریق دومین تورفتگی غشای پلاسمایی تشکیل می‌شوند. در طی این پروسه، غشای اندوزومال پس از پیچ‌خوردگی درونی ILVها (اگزوزوم‌های آینده) را درون لومن ارگانل‌ها تشکیل می‌دهد. دستگاه ESCRT، شامل پنج کمپلکس پروتئینی متفاوت: ESCRT 0, I, II, III و AAA ATPase Vps4 complex، اهمیت بسیاری در این پروسه دارد. ESCRTها حاوی پروتئین‌هایی هستند که قادر به شناسایی محتوی یوبی کویتینه شده می‌باشند. کمپلکس ESCRT-0 از پروتئین‌های یوبی کوئیتینه و کلاترین برای داخل شدن استفاده می‌کنند. ESCRT -I و II جوانه‌زنی را شروع می‌کنند و باعث تقویت دی- یوبیکوئیتیناسیون آنزیماتیک محتوی پروتئینی قبل از تشکیل وزیکول‌های داخل لومینال (ILVs) می‌شوند که از اجتماع آن‌ها، وزیکول‌های غشایی بزرگ‌تری در بخش درون سلولی تشکیل می‌شوند.

کمپلکس ESCRT-III مرحله‌ی آخر فرورفتگی و جداسازی غشا را انجام می‌دهد. VPS4 نیز در مراحل آخر تشکیل ILV شرکت داشته و موجب بریدگی غشا و یا جداسازی کمپلکس ESCRT-III می‌شود (۲۲). در واقع نشان داده شده است که هر دو دومین لیپیدی غنی از سرآمید و CD63 تتراسپانین بر سطح خارج سلولی غشا موجب تشکیل ILV می‌شوند (۲۳). MVBها تحت پروسه‌های متفاوتی درون سلول قرار می‌گیرند، یا با لیزوزوم‌ها ادغام می‌شوند تا محتویات‌شان را تجزیه کنند و یا با غشای پلاسمایی ادغام می‌شوند تا اگزوزوم‌ها را از سلول آزاد کنند (۲۴). این مکانیسم، پروتئین‌های بسیاری را درگیر می‌کند شامل کلاترین، کمپلکس پروتئین پوششی I و (COPI and II) II، پروتئین‌های SNARE و پروتئین Rab (GTPase مربوط به خانواده‌ی Ras)،

سیستئین-۱، TSG101، ALIX، سیندکان -۱، پروتئین‌های ESCRT، فسفولیپیدها، تتراسپانین‌ها، سرآمیدها و اسفنگومیلینازها (۲۵). نبود کمپلکس‌های ESCRT موجب تغییر در تشکیل MVBها می‌شود اما موجب حذف کامل آن‌ها نمی‌شود. این موضوع نشان‌دهنده‌ی وجود مکانیسم‌هایی مؤثر دیگر، مستقل از ESCRTمی‌باشد (۲۴). اگرچه در مطالعات بسیاری از مهار ESCRT به عنوان وسیله‌ای برای مهار ترشح اگزوزوم استفاده شده است، برخی از این پروتئین‌ها در مکانیسم‌های سلولی دیگر به خصوص سیتوکینز و اصلاح غشا نیز شرکت دارند (۲۶، ۲۷). به همین منظور، خاموش شدن این ژن‌ها باید با دقت بیشتری بررسی گردند زیرا ممکن است علاوه بر تشکیل MVB، دیگر عملکردهای سلولی را نیز تغییر دهند. به علاوه، ESCRT-I و پروتئین‌های همراه آن (مانند TSG101، ALIX و VPS4) می‌توانند موجب تقویت جوانه‌زنی از PM ویروس‌های پوشش‌دار یا از میکرووزیکول‌ها یا وزیکول‌های شبه اگزوزوم، به خصوص در لنفوسیت‌های T شوند. از این‌رو، وابستگی به ESCRT-I یا اجزای دیگر این سیستم لزوماً منشأ MVB را نشان نمی‌دهند (۲۲، ۲۸). به طور کلی، برای درک فعالیت دقیق و عملکرد پروتئین‌های مختلف در بیوژنز اگزوزوم‌ها مطالعات عمیق‌تر و بیشتری به خصوص مطالعات درون‌سلولی نیاز است. تداخلات میان مسیر بیوژنز اگزوزوم و دیگر مسیرهای مولکولار همراه با تردد وزیکول‌های درون سلولی تفسیر مطالعات عملکردی را مشکل کرده است. انواع مختلف سلول و ژنتیک سلول‌ها می‌توانند بیوژنز اگزوزوم‌ها درون بدن را تحت تأثیر قرار دهد (۲۹).

منشأ تولید اگزوزوم‌ها

اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های لوسمی میلوئیدی مزمن:

اگزوزوم‌های مشتق از CML را می‌توان در سه گروه مورد بررسی قرار داد: ۱) اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های CML سرم بیماران، ۲) اگزوزوم‌های مشتق از رده‌ی سلولی CML K562 و ۳) اگزوزوم‌های مشتق از رده‌ی سلولی CML LAMA84.

این اگزوزوم‌ها با جذب توسط سلول‌های اندوتلیال و تشکیل مجرای سلول اندوتلیال، نقش مهمی در تنظیم رگ‌زایی (آنژیوژنز) و انتقال سیگنال VEGF ایفا می‌کنند (۳۰). یافته‌های مطالعات در خصوص اگزوزوم‌ها و آنژیوژنز نشان‌دهنده‌ی نحوه‌ی پیام‌رسانی سلول‌های لوکمیک به ریز محیط توموری و همینطور قدرت درمانی miRNAهای مشتق از اگزوزوم‌ها در ترکیب با مهارکننده‌های رایج VEGF می‌باشند (۳۰، ۳۱). به علاوه، اگزوزوم‌های CML می‌توانند یک لوپ اتوکرین با سلول‌های والد خود از طریق ارتباط لیگاند-رسپتور ایجاد شده توسط فاکتور تبدیل‌کننده رشد TGF-β1 (Factor Transforming Growth) تشکیل دهند. به دنبال تشکیل لوپ اندوکرین، مسیرهای پیام‌رسانی ERK، پروتئین کیناز B (AKT) و فاکتور هسته‌ای (NF-kB) فعال شده و منجر به افزایش تکثیر و بقای سلول CML می‌شوند (۳۲).

در مطالعه‌ای بیان شد که وزیکول‌های خارج سلولی CML بیان انکسین A2 را افزایش می‌دهند که می‌تواند چسبندگی سلول‌های لوکمیک به لایه استرومال را تقویت کرده و بقا و تهاجم سلول‌های لوکمیک را افزایش دهد (۳۳، ۳۴). وزیکول‌های خارج سلولی CML همچنین موجب افزایش قابل توجهی در مولکول‌های چسبندگی درون سلولی (ICAM-1) و مولکول‌های چسبندگی عروقی (VCAM-1) می‌شود (۳۵). VCAM-1 و ICAM-1 توسط سلول‌های اندوتلیال به دنبال فعال‌سازی توسط سایتوکاین‌ها بیان می‌شوند و به عنوان واسطه‌های چسبندگی میلوبلاست به اندوتلیوم فعال شده با سایتوکاین و محرک آنژیوژنز عمل می‌کنند (۳۶). رونوشتی از BCR-ABL در اگزوزوم‌های مشتق از سل لاین‌های CML و سرم بیماران مبتلا به CML شناسایی شده که نشان‌دهنده‌ی قدرت اگزوزوم‌ها به عنوان هدفی برای تشخیص BCR-ABL می‌باشد (۳۷). این وزیکول‌ها به عنوان عاملی برای انتقال ژن و درمان‌های بیولوژیک نیز کاربرد دارند.

اخیراً، Bellavia و همکاران، از مهندسی وزیکول‌های خارج سلولی برای انتقال ایمتینیب به سلول‌های CML از طریق هدف قرار دادن رسپتور IL-3 (با بیان بیش ازحد) روی بلاست‌های CML استفاده کرده‌اند (۳۸). این یافته‌ها مفهوم جدیدی از نقش اگزوزوم‌ها در بیولوژی سرطان بیان می‌کند.

اگزوزوم‌های مشتق از سل لاین CML K562 فسفوریلاسیون و فعال‌سازی Src همراه با فسفوریلاسیون FAK، Erk و Akt را القا می‌کنند. Src و مسیرهای پایین دست آن آنژیوژنز را تنظیم می‌کنند، سلول‌های اندوتلیال را تحریک می‌کنند، و بیان ژن و پروتئین فاکتورهای رشد و سایتوکاین‌های آنژیوژنیک مانند VEGF و IL-8 را

کنترل می‌کنند. این وزیکول‌های خارج سلولی موجب حذف VEcadherin و β-catenin در سلول‌های اندوتلیال شده و بدین ترتیب موجب مهاجرت آزادانه و مشارکت آن‌ها در آنژیوژنز می‌شوند (۳۴، ۳۹).

مطالعه‌ای در دانشگاه توکیو انجام شد که نشان داد، premiR-92a مشتق از اگزوزوم‌های K562 می‌تواند بیان ژن هدف integrin a5 را کاهش داده و سپس مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و تشکیل مجرا را افزایش دهد (۳۱، ۴۰). اگزوزوم‌های مشتق از K562 پس از کشت همزمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمال مغز استخوان و ماکروفاژها، در بیان ژن‌های متفاوتی اثر می‌گذارند؛ شامل ژن‌های کدکننده Cxcl12 (motif chemokine 12 C-X-C)، DKK1 (protein 1 Dickkopf-related)، wnt5a، IL-6 (Interleukin 6)، و TNF-alpha و منجر به افزایش تولید NO و کاهش تولید ROS در شرایط وابسته به غلظت و زمان می‌شوند (۴۱).

درمطالعه‌ای دیگر Tadokoro و همکاران گزارش کردند که miR-210، به طور معنی‌داری در وزیکول‌های خارج سلولی ترشح شده از سلول‌های هیپوکسیک K562 (O2 1%) در مقایسه با وزیکول‌های خارج سلولی ترشح شده از سلول‌های K562 در شرایط نورموکسیک (O2 20%) افزایش می‌یابد و نقشی مهم در افزایش تشکیل مجرای اندوتلیال دارد (۴۰).

سل لاین CML LAMA84 و وزیکول‌های خارج سلولی مشتق از بیماران مبتلا به CML رشد سلول‌های لوکمیک را از طریق فعال‌سازی پیام‌رسانی رسپتور فاکتور رشد اپیدرمال (EGFR) به دنبال انتقال amphiregulin (یک گلیکوپروتئین غشایی) افزایش می‌دهد (۳۳).

در مطالعه‌ای توسط Taverna و همکاران گزارش شد، وزیکول‌های خارج سلولی مشتق از سلول‌های CML LAMA84 بازسازی عروقی را در خارج سلول از طریق ترشح اینترلوکین-۸ (IL-8) تحت تأثیر قرار می‌دهد. که موجب افزایش در اتصال CML به ریز محیط خود شده و نقش مهمی در القای آنژیوژنز بازی می‌کند (۳۵). به طور کلی، این گزارشات شواهدی مبنی برتوانایی وزیکول‌های خارج سلولی در پیشرفت، تنظیم بقا و بدخیم شدن بیماری ارائه می‌دهند.

اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های استرومال مزانشیمال (MSCs (Mesenchymal stromal cells: سلول‌های استرومال مزانشیمی (MSCs) پیش‌سازهای چندتوان (Multi potent progenitor) و خود تجدیدشونده هستند که از بافت‌های مختلفی مانند مغز استخوان، بافت چربی، خون بند ناف، کبد، مایع آمنیوتیک، جفت و پالپ دندانی استخراج می‌شوند. این سلول‌ها به دلیل عملکردهای بیولوژیکی متنوعی که دارند، شامل قدرت تمایز به رده‌های مختلف سلولی، تقویت ترمیم بافتی، درمان‌های ضد التهابی، مهار ایمنی و محافظت از نورون‌ها به طور گسترده در مطالعات بالینی استفاده شده‌اند و به عنوان ابزاری برای پزشکی ترمیمی (Regenerative medicine) در نظر گرفته می‌شوند (۴۲، ۴۳).

اثرات MSCها بر تومورهای توپر مورد بحث قرار دارد. برخی مطالعات نشان داده‌اند سلول‌های MSC موجب متاستاز و پیشرفت تومور می‌شوند. در مقابل، مطالعات دیگری نشان داده‌اند که سلول‌های MSC می‌توانند رشد تومور را مهار کنند. در خصوص بیماری‌های لوسمی، تحقیقات نشان داده‌اند که MSCها تکثیر سلول‌های لوکمیک را مهار کرده و تمایزشان را القا می‌کنند. اثرات متفاوت MSCها بر سلول‌های لوکمیک مربوط به انواع مختلفی سایتوکاین و میکرووزیکول‌هایی است که این سلول‌ها آزاد می‌کنند (۴۴). اگزوزوم‌های مشتق از MSC نخستین بار در سال ۲۰۱۰ در یک مدل موشی با آسیب ایسکمی میوکاردیال تشخیص داده شده و پس از آن در مدل‌های بیماری‌های متفاوتی مورد بررسی قرار گرفت.

اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های MSC کاربردهای درمانی دارند و استفاده از آن‌ها در درمان بیماران مبتلا به بیماری پیوند علیه میزبان (Graft versus host disease) GVHD نشان داد تزریق‌های مکرر موجب بهبودی بیمار و پاسخ به درمان شده و هیچ گونه اثر جانبی مضری نداشته است (۴۵-۴۷). در سال‌های اخیر، ارتباط میان اگزوزوم‌های مشتق ازMSC و بدخیمی‌های هماتولوژیک توجه محققان را جلب کرده است. این اگزوزوم‌ها در تکثیر، آپوپتوز، مقاومت به شیمی‌درمانی و تنظیم ایمنی سلول‌های سرطانی و همین‌طور پیوند سلول‌های T مؤثر هستند (۴۸).

به عنوان مثال، اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های MSC مغز استخوان مستقیماً ژن IRF2 را با ترشح miR-222-3p مورد هدف قرار می‌دهد و به این ترتیب مسیر IRF2/INPP4B را در سلول‌های THP-1 به طور منفی تنظیم می‌کند و منجر به مهار تکثیر سلول‌های لوکمیک، مهار آپوپتوز و جلوگیری از پیشرفت لوکمی می‌شود (۴۹).

در مطالعه‌ای نیز اثرات اگزوزوم‌های مشتق از MSCهای خون بند ناف بالغین بر خصوصیات بیولوژیک سلول‌های K562، به خصوص افزایش حساسیت سلول‌هایی K562 به IM از طریق فعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی کاسپاز بررسی شد و نتایج آن‌ها نشان داد ترکیب IM با این اگزوزوم‌ها می‌تواند یک روش کارآمد برای بهبود درمان CML شود (۴۴). تمام این یافته‌ها نشان می‌دهند که اگزوزوم‌های MSC می‌توانند به طور قابل توجهی در پیشرفت یا مهار بدخیمی‌های هماتولوژیک شرکت کنند (۴۸).

اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های ایمنی: اگزوزوم‌ها عملکرد بسیار مهمی در تنظیم ایمنی دارند؛ عرضه‌ی آنتی‌ژن، فعال‌سازی، مهار و تحمل ایمنی از طریق ارتباطات بین سلولی ایجاد شده توسط اگزوزوم‌ها تنظیم می‌شود. اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های +CD4 T و سلول‌های +CD8 T می‌توانند از طریق تعاملات پپتید/کمپلکس سازگاری بافتی اصلی (MHC/TCR) و ICAM-1/LFA-1 به سلول‌های دندرتیک برهمکنش داشته باشند و منجر به آپوپتوز سلول‌های دندرتیک و سپس واسطه‌ی خاموش شدن سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن توسط سلول‌های دندرتیک شوند (۵۰).

اگزوزوم‌های ترشح شده توسط سلول‌های T تنظیمی، حاوی Let-7b، Let-7d و microRNA-155 بوده و پاسخ ایمنی Th1 و سیستم ایمنی را مهار می‌کنند. این اگزوزوم‌ها همچنین با بیان CD73 باعث تولید آدنوزین و سپس مهار فعال‌سازی و تکثیر سلول‌های +CD4 T می‌شوند (۵۱). اگزوزوم‌های مشتق از لنفوبلاست‌های B، به دلیل وجود کمپلکس peptide-MHC و مولکول‌های کمک محرکی بر سطح آن‌ها، باعث القای فعال‌سازی سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن‌های انسانی و موشی می‌شوند. سلول‌های دندرتیک سلول‌های عرضه‌کننده‌ی آنتی‌ژن با ظرفیتی منحصر به فرد در القای پاسخ‌های ایمنی اولیه و ثانویه هستند. گزارشات نشان می‌دهند دندرتیک سل‌های فعال شده با آنتی ژن‌های توموری اگزوزوم‌های را تولید می‌کنند که این اگزوزوم‌ها با عرضه‌ی کمپلکس‌های پپتید-MHCII به لنفوسیت‌های T بکر (T naive) و آماده‌سازی لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک اختصاصی، رشد تومورهای موشی را مهار کرده و یا از بین می‌برند (۵۲).

اگزوزوم‌های آزاد شده توسط سلول‌های دندرتیک انسانی، پاسخ T helper 1 (تولید IFNɣ) را افزایش می‌دهند (۵۳). در مطالعاتی نشان داده شده است که تحریک سلول‌های T توسط سلول‌های دندرتیک از طریق ۲ مسیر پیام‌رسانی رخ می‌دهد: یک مسیر شناسایی کمپلکس پپتید- MHC توسط رسپتور سلول T و دیگری مسیر پیام‌رسانی ایجاد شده توسط مولکول‌های کمک محرکی مانند (CD28/ CD80) (۵۴). اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های دندرتیک با بیان مولکول‌های کمک محرکی مانند CD40 و CD80 بسیار ایمونوژنیک بوده و ارتباط میان CD40 بر سطح سلول دندرتیک با لیگاند CD40 بر سطح سلول T بکر برای ایجاد پاسخ سلول T اختصاصی آنتی‌ژن بسیار ضروری می‌باشد (۵۵).

نقش اگزوزوم‌ها در عرضه آنتی‌ژن در زمینه‌ی عفونت باکتریایی (با تمرکز بر مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و هلیکوباکتر پیلوری) نیز بررسی شده است. در این عفونت‌ها، با افزایش عرضه‌ی آنتی‌ژن‌های باکتریایی از اگزوزوم‌های مشتق از ماکروفاژها و متعاقباً تولید IFNα و IFNɣ، فاکتور نکروز دهنده‌ی تومور آلفا (αTNF) و تنظیم بیان اینترلوکین ماکروفاژها، پاسخ ایمنی آنتی باکتریال تقویت می‌شود. و متعاقباً می‌توانند با تولید IFNα و IFNɣ، αTNF و تنظیم بیان اینترلوکین در ماکروفاژها پاسخ ایمنی سازگاری را تحت تأثیر قرار دهند (۵۶).

با وجود اینکه در مطالعات پیشین در خصوص اثرات اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های ایمنی بر تشخیص و یا درمان بیماری CML بررسی‌هایی صورت نگرفته است اما به نظر می‌رسد با توجه به نقش سلول‌های ایمنی در بروز و درمان این بیماری، اگزوزوم‌های ترشح شده از این سلول‌ها نیز اثرات مهمی در تنظیم پاسخ‌های ایمنی، پیشرفت و یا درمان بیماری داشته باشند.

اثرات اگزوزوم‌های ترشحی بر لوسمی میلوئیدی مزمن

اثر اگزوزوم‌ها بر رشد سلول‌های لوکمیک و پیشرفت بیماری

اثر اگزوزوم‌ها بر رشد سلول‌های لوکمیک از طریق القای آنژیوژنز: تشکیل عروق خونی جدید که آنژیوژنز نام دارد، یک مرحله‌ی ضروری در متاستاز سرطان می‌باشد. پروسه آنژیوژنز توسط فاکتورهای محرک رگ‌زایی مانند اینترلوکین‌ها، سایتوکاین‌ها، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و غیره کنترل می‌شود. مطالعات بیان کرده‌اند که اگزوزوم‌های مشتق از CML موجب افزایش آنژیوژنز از

طریق فعال‌سازی VCAM-1 توسط IL-8 می‌شوند (۵۷).

جابه‌جایی کروموزومی و بیان انکوپروتئین BCR-ABL تعدادی از مسیرهای پیام‌رسانی پایین دست را فعال کرده (۵۸)، موجب افزایش تکثیر، تغییر چسبندگی سلولی و مهار آپوپتوز شده و به واسطه‌ی VEGF در آنژیوژنز شرکت می‌کند. شواهد نشان می‌دهند که آنژیوژنز و تشکیل عروق جدید نقش مهمی در تنظیم پیشرفت CML دارند (۳۹، ۵۹).

اگزوزوم‌های آزاد شده توسط سلول‌های لوکمیک می‌توانند در تشدید فعال‌سازی اندوتلیوم، از بین رفتن تمامیت عروقی، افزایش تولید سایتوکاین‌ها توسط سلول‌های اندوتلیال و سپس مهاجرت سلول‌های اندوتلیال در طی آنژیوژنز شرکت کنند. به طور مثال، بیان mRNA، اینترلوکین‌ها و سایتوکاین‌ها در سلول‌های (Primary Human Umbilical Vein Endothelial Cells) HUVEC تحریک شده با اگزوزم افزایش می‌یابد. مسیرهای پیام‌رسانی مانند MAPK و ERK1/2 نیز به دنبال ارتباط میان سلول‌های اندوتلیال و اگزوزم‌ها، فعال شده و در تحریک آنژیوژنز اثر می‌گذارند (۵۹، ۶۰).

اگرچه مکانیسم‌های درگیر در آنژیوژنز کاملاً مشخص نشده‌اند، اما چندین مولکول در اگزوزوم‌های حاصل از CML شناسایی شده‌اند که نقش اصلی در آنژیوژنز ایفا می‌کنند مثل miRNAهای پرو-آنژیوژنیک، miR-92 و miR126. اگزوزوم‌های مشتق از K562 موجب القای تشکیل مجرای عروقی در سلول‌های HUVEC توسط مسیر وابسته به SRC می‌شود. Src خانواده‌ای از پروتئین تیروزین کینازهای درگیر در پیام‌رسانی سلولی است (۶۱).

اخیراً، Brown و همکاران در مطالعه‌ای مشاهده کردند، اگزوزوم‌های حاصل از خون بیماران CML حاوی amphiregulin است که گیرنده‌ی فاکتور رشد اپیدرمال (growth factor receptor Epidermal) EGFR را در سلول‌های استرومال موجود در مغز استخوان فعال می‌کند. این سلول‌های استرومال فعال شده سپس تکثیر سلول‌های CML را تحریک می‌کنند (۶۲).

در مطالعه‌ای دیگر Taverna و همکاران نشان دادند، اگزوزوم‌های آزاد شده توسط سلول‌های CML LAMA84 در محیط خارج سلولی و آگزوزوم‌های آزاد شده توسط سلول‌های بیماران CML در خون، در آنژیوژنز درون و خارج سلولی مؤثر بوده و موجب القای حرکت وابسته به دوز سلول‌های HUVEC می‌شوند. در این مطالعه مسیرهای پیام‌رسانی نیز به دنبال ارتباط میان سلول‌های اندوتلیال و اگزوزم‌ها آنالیز شدند تا مسیرهای مولکولی مربوط به تأثیر اگزوزوم‌ها در آنژیوژنز بررسی شوند. پس از اتصال فاکتورهای محرک رگ‌زایی به سلول‌های اندوتلیال مسیر پیام‌رسانی MAPK فعال شده و ارتباط متقاطع میان MAPK و مسیرهای پیام‌رسانی ERK1/2 نیز آنژیوژنز را از طریق بیان mRNA و پروتئین اینترلوکین-۸ (IL-8) در سلول‌های HUVEC تحریک شده با اگزوزم افزایش می‌دهد. IL-8 یک فاکتور پرو-آنژیوژنیک قوی است که عضوی از خانواده‌ی کموکاین‌های CXC بوده و غلظت پلاسمایی آن در بیماران CML به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد. در این مطالعه بیان شد که اینترلوکین-۸ در افزایش وابسته به اگزوزوم ICAM1 و VCAM1 اهمیت بسیاری دارد و افزودن آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده‌ی اینترلوکین-۸ به اگزوزوم های CML پروسه‌ی آنژیوژنز را مهار می‌کند. تمام این یافته‌ها پیشنهاد می‌دهند که هدف قرار دادن ترشح اگزوزوم‌ها می‌تواند یک رویکرد منطقی برای درمان CML باشد (۶۳).

اخیراً در مطالعاتی بیان شده، اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های سرطانی ارتباط متقاطع میان سلول‌های لوکمیک و ریز محیط مغز استخوان را تعدیل و تنظیم می‌کنند (۱۳). در این خصوص سلول‌های CML اگزوزوم‌هایی آزاد می‌کنند که اضافه شدن آن‌ها به سلول‌های اندوتلیال عروقی و همینطور سلول‌های استرومال مغز استخوان بر پیشرفت تومور درخارج و داخل بدن اثر می‌گذارد (۶۳).

اثر اگزوزوم‌ها بر رشد سلول‌های لوکمیک از طریق مهار آپوپتوز: علاوه بر نقش اگزوزوم‌ها در تنظیم ارتباطات سلولی درون‌ریز محیط تومور، نقش آن‌ها در تنظیم بقا و مرگ نیز از اهمیت بسیاری برخوردار است. تنظیم مناسب مسیرهای مرگ و بقا برای انواع پروسه‌های بیولوژیکی ضروری است و اختلال در این تعادل موجب ایجاد فنوتیپ سرطانی می‌شود (۶۴). شواهد اندکی در خصوص نقش اگزوزوم‌ها در تنظیم بالانس میان مسیرهای پرو و آنتی‌آپوپتوتیک در دست است. فاکتور رشد تغییردهنده بتا (TGF- β1)، یک سایتوکاین چند عملکردی تنظیم‌کننده رشد، تمایز، آپوپتوز و مهاجرت انواع مختلف سلول از جمله سلول‌های سرطانی و تنظیم‌کننده‌ی مهم تعادل میان بقا و مرگ است (۶۵). در مطالعاتی بیان شده است که TGF-β1 مسیرهای پیام‌رسانی PI3K/Akt/NF-

kB/MMP9 را در همآنژیوبلاست‌های کروموزوم فیلادلفیا مثبت CML فعال می‌کند (۶۶).

در مطالعه‌ای دیگر Raimondo و همکاران نشان دادند، اگزوزوم‌های مشتق از CML LAMA84 از طریق یک مکانیسم اتوکرین در درون و خارج از بدن و با فعال‌سازی یک مسیر آنتی‌آپوپتوتیک تنظیم شده با TGF- β1 درون اگزوزوم‌ها، موجب افزایش رشد، تکثیر و بقای سلول‌های توموری می‌شوند (۶۷). تحریک اتوکرین اهمیت بسیاری در رشد و بقای سلول‌های توموری داشته و هدف قرار دادن فاکتورهای رشد و گیرنده‌های آن‌ها می‌تواند گزینه‌ای برای درمان بیماران باشد. در این مطالعه، آن‌ها تحریک رشد و بقای CML ایجاد شده توسط اگزوزوم در درون و خارج سلول را با فعال شدن مسیرهای ERK و Akt نیز مرتبط دانسته‌اند (۶۷). مسیر پیام‌رسانی ERK (Extracellular signal-regulated kinase) در کنترل پروسه‌های سلولی متنوعی مانند تکثیر و بقا شرکت داشته و با همکاری مسیر PI3K/Akt در بسیاری از سرطان‌ها موجب تغییر ریزمحیط توموری می‌شود. علاوه بر فعال شدن مسیرهای ERK و Akt، مسیر هدایت سیگنال آنتی‌آپوپتوتیک NF-kB که یک هدف پایین دست Akt می‌باشد نیز در سلول‌های تحت تأثیر اگزوزوم‌ها افزایش تنظیمی می‌یابد. Akt موجب افزایش بقای سلول‌ها از طریق فعال‌سازی NF-kB همراه با تنظیم کاهشی مولکول‌های پرو-آپوپتوتیک و تنظیم افزایشی مولکول‌های ایجادکننده‌ی بقا می‌شود (۶۷، ۶۸).

در این مطالعه، در مدل‌های درون و خارج سلولی کاهش در سطوح mRNA و پروتئین مولکول‌های پرو-آپوپتوتیک BAD، BAX و PUMA به همراه افزایش مولکول‌های ایجاد کننده‌ی بقا BCL-XL، BCL-w و survivin نیز مشاهده شد. یافته‌های این مطالعه در خصوص تنظیم مولکول‌های پرو- و آنتی- آپوپتوتیک به همراه فعال شدن مسیرهای ERK و Akt پیشنهاد می‌کند که اگزوزوم‌های CML موجب ایجاد یک فنوتیپ آنتی-آپوپتوتیک در سلول‌های تولیدکننده‌ی می‌شوند (۶۷).

به علاوه، Zhu و همکاران در مطالعه‌ای بیان کردند که انکوژن BCR-ABL با افزایش بیان TGF-β1 مسیرهای پیام‌رسانی PI3K، Akt، NFkB و MMP9 را فعال می‌کند (۶۹). به طور کلی، مطالعه‌ی تأثیر اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های CML بر مسیرهای پیام‌رسانی دخیل در آنژیوژنز، تکثیر، بقا و آپوپتوز به درک درست نحوه‌ی پیشرفت بیماری CML و کشف داروهای جدید کمک خواهد کرد (شکل ۱ a ,b).

اثرات اگزوزوم‌ها بر نیچ مغز استخوان

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که سلول‌های لوکمیک با تأثیر بر ریز محیط مغز استخوان موجب حفظ سلول‌های بنیادی لوکمیک و پیشرفت بدخیمی و همینطور مقاومت به دارو می‌شود (۷۰). اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های لوکمیک موجب تبدیل نیچ مغز استخوان به یک ریز محیط حمایت‌کننده‌ی تومور (Tumor-supportive microenvironment) بدخیم می‌شوند (۷۱). ریز محیط حمایت‌کننده‌ی تومور در مغز استخوان نقش مهمی در مهار سیستم ایمنی داشته و به عنوان پناهگاهی برای سلول‌های لوکمیک عمل می‌کند (۷۲). این ریز محیط حمایت‌کننده، شامل سلول‌های بنیادی مزانشیمال (MSCs)، ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال و دیگر سلول‌ها هستند. MSCs در ساختار، عملکرد، ویژگی‌های سلول بنیادی خون‌ساز و پاسخ‌های ایمنی مغز استخوان از طریق اتصال مستقیم سلول-سلول یا ترشح فاکتورهای پاراکرین مانند فاکتور نکروز دهنده‌ی تومور آلفا (TNF-alpha)، اینترلوکین-۶ (IL-6)، فاکتور رشد تبدیل‌کننده‌ی بتا (TGF-beta)، DKK1، Wnt5a، Cxcl12 و نیتریک اکساید (NO) تأثیر دارند (۷۳، ۷۴).

علاوه بر MSCs، ماکروفاژها نیز نقش مهمی در تغییر شکل استروما به دلیل سرطان و پاسخ‌های ایمنی دارند. ماکروفاژهای فعال شده از مسیر کلاسیک (M1) و مسیر آلترناتیو (M2) دو جمعیت مجزا از ماکروفاژهای موجود در ریز محیط مغز استخوان هستند. در بسیاری از بدخیمی‌ها، ماکروفاژهای مترشحه بازسازی می‌شوند تا فنوتیپ M2 به دست بیاورند، که در مهار ایمنی، آنژیوژنز، و رشد تومور نقش دارند (۷۵).

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که علاوه بر آنژیوژنز و افزایش رشد سلول توموری، اگزوزوم‌های مشتق از سلول CML می‌توانند با فعال‌سازی مسیر رسپتور فاکتور رشد اپیدرمال EGFR (Epidermal growth factor receptor) در MSCs و ترشح IL-8 ریز محیط مغز استخوان را نیز تعدیل و تنظیم کنند (۷۶).

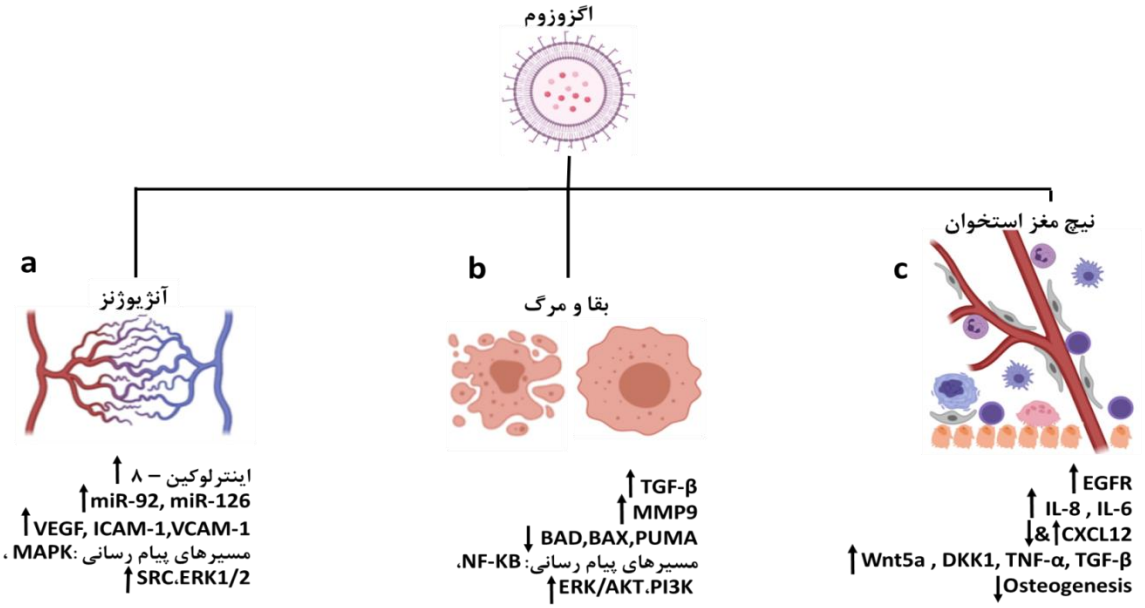
اگزوزوم‌های مشتق از سلول های K562 در بیان تعدادی از لیگاندهای مرتبط با عملکرد سلول هماتوپوئتیک و سیستم ایمنی مانند CXCL12، DKK1، IL-6،Wnt5a ، TNF-alpha، و TGF-beta موثر هستند.

CXCL12 یکی از کموکاین های تولید شده توسط MSCs در ریز محیط مغز استخوان است و از سلول های هماتوپوئتیک و عملکردشان حمایت می کند(۷۷). مطابق مطالعات پیشین، اگزوزوم های مشتق از لوکمی سطوح CXCL12 را در ریزمحیط مغز استخوان کاهش داده و سلول های بنیادی خون‌ساز را در خون محیطی دوباره توزیع می کند(۷۸). افزایش سطوح CXCL12 همچنین می تواند در جایگزینی سلول های لوکمیک در نیچ مغز استخوان که برای بقای آنها مناسب است، موثر باشد. این نوسانات در سطوح بیان CXCL12 در MSC مغز استخوان موجب محافظت سلول های لوکمیک در مقابل آپوپتوز القا شده توسط داروها می شود(۷۹).

به علاوه، اگزوزوم های مشتق از سلول های CML توسط MSC های مغز استخوان اطراف اندوسیتوز شده و منجر به مهار استخوان زایی (استئوژنز) سلول های گیرنده می شوند و بنابراین نیچ مغز استخوان را به نحوی که مناسب پیشروی CML است تغییر می دهند. در این خصوص، مهار آزاد سازی اگزوزوم ها یا تنظیم عملکرد آنها می تواند رویکردهای ارزشمندی جهت درمان سرطان باشد(۸۰). (شکل ۱ c).

اثرات اگزوزوم‌ها بر مقاومت به داروها

مقاومت دارویی، یکی از مشکلات اصلی در درمان سرطان می‌باشد. مطالعاتی بیان کرده‌اند که اگزوزوم‌ها با انتقال فنوتیپ مقاومت به دارو به سلول‌های گیرنده در تنظیم حساسیت به شیمی‌درمانی شرکت می‌کنند. انتقال ncRNAها شامل miRNAها و lncRNAها توسط اگزوزوم‌ها به عنوان مکانیسم مؤثر در ایجاد مقاومت دارویی در سلول‌های سرطانی شناخته شده است (۱۵). اگزوزوم‌های مشتق از تومورها، از طریق مکانیسم‌هایی با تنظیم مقاومت به دارو موجب پیشروی تومور می‌شوند: ۱) سلول‌های توموری با ترشح اگزوزوم موجب دفع داروهای ضدسرطان می‌شوند؛ ۲) محتوی مولکولی اگزوزوم‌ها برای اتصال به اهداف انکوژنیک با داروهای ضدسرطان رقابت کرده، به خصوص داروهای مبنی بر آنتی‌بادی، و اثر درمانی آن‌ها را کاهش می‌دهد و ۳) اگزوزوم‌ها موجب انتقال مقاومت دارویی از سلول‌های مقاوم به دارو به سلول‌های حساس به دارو می‌شود (۸۱).



شکل ۱: در این تصویر خلاصه‌ای از اثرات اگزوزوم‌های ترشحی بر لوسمی میلوئیدی مزمن بیان شده است. a) اثر اگزوزوم‌ها بر آنژیوژنز و رشد سلول‌های CML، اگزوزوم‌ها با افزایش بیان فاکتورهایی چون اینترلوکین-۸ ،VCAM-1 ،ICAM-1 و VEGF و افزایش فعالیت مسیرهای پیام‌رسانی شامل MAPK، SRC، و ERK1/2 موجب افزایش رگ‌زایی و آنژیوژنز در این بیماران می‌شوند. به علاوه، افزایش بیان miR-92، و miR126، درون اگزوزوم‌های مشتق از K562 موجب تشکیل مجرای عروقی و افزایش آنژیوژنزیس می‌شود. b) تأثیر اگزوزوم‌ها بر بقا و آپوپتوز سلول‌های CML، اگزوزوم‌های مشتق از CML با کاهش بیان فاکتورهای آپوپتوتیک شامل BAD، BAX، PUMA باعث افزایش بقای سلول‌های لوکمیک می‌شوند. افزایش فعالیت مسیرهای پیام‌رسانی چون NF-KB، PI3K، و ERK/AKT و افزایش فاکتورهایی چون TGF-B و MMP9 نیز در تنظیم بقا و مرگ سلول‌های لوکمیک نقش دارند و c) تأثیر اگزوزوم‌ها بر نیچ مغز استخوان در بیماران CML را نشان می‌دهد. اگزوزوم‌های مشتق از CML با تنظیم بیان EGFR، اینترلوکین-۶ و ۸، CXCL12، Wnt5a، DKK1، TNF-α و TGF-B و همچنین کاهش استئوژنز قادر به تنظیم نیچ مغز استخوان بیماران CML می‌باشند.

امروزه، بیشتر مطالعات مربوط به مکانیسم‌های مقاومت به ایمتینیب بر جهش‌های نقطه‌ای در دومین BCR-ABL کیناز و افزایش بیان BCR-ABL متمرکز است. به علاوه، مکانیسم‌های مستقل از BCR-ABL نیز در ایجاد مقاومت دارویی نقش دارند مانند تنظیم افزایشی Src کینازها، توزیع دارو در بدن به واسطه انتقال دهنده‌های متصل شونده به (ATP-binding cassette) ATP (ABC) و وجود سلول‌های بنیادی خاموش (مانند سلول‌های لوکمیک اولیه CD34+CD38-) (۸۲).

در مطالعه‌ای Min و همکاران نشان دادند، اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های CML مقاوم به ایمتینیب می‌توانند وارد سلول‌های حساس به ایمتینیب شده و در این سلول‌ها نیز مقاومت ایجاد کنند. آن‌ها بیان کردند اگزوزوم‌ها موجب انتقال صفت مقاومت به دارو از سلول‌های CML مقاوم به ایمتینیب به سلول‌های حساس به ایمتینیب می‌شود. این پدیده از طریق انتقال mir-365 القا کننده‌ی مقاومت دارویی با مهار بیان پروتئین پرو آپوپتوزی در سلول‌های CML حساس صورت می‌گیرد. اگزوزوم‌های مشتق از سلول CML طی اتوکرین بین سلول‌های CML یا سلول‌های دیگر موجود در ریز محیط مغز استخوان CML منتقل می‌شود. Mir-365 با مهار بیان پروتئین‌های پرو آپوپتوزی BAX و کاسپاز-۳ در سلول‌های CML حساس به ایمتینیب موجب القای مقاومت دارویی می‌شود (۸۳).

بحث و نتیجه‌گیری

در سال‌های اخیر، افزایش چشمگیری در مطالعات متمرکز بر اگزوزوم‌ها و ویژگی‌های بیولوژیک آن‌ها رخ داده است. ترشح اگزوزوم‌ها از سلول‌های مختلف و عملکرد آن‌ها در ارتباطات بین سلولی نقش حیاتی آن‌ها را در پروسه‌های فیزولوژیکی و پاتولوژیکی مختلف نشان می‌دهد. اگزوزوم‌ها و تأثیر آن‌ها بر مکانیسم‌های مهم سلولی چون رشد، تکثیر، آنژیوژنز، بقا و آپوپتوز توجه بسیاری از محققان را جلب نموده است. در خصوص بیماری CML و اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های CML، نیز مطالعات و جزئیات بیشتری در مورد محتوی این اگزوزوم‌ها که در پیشرفت بیماری و مقاومت به دارو مؤثر بوده مورد نیاز است. ارزیابی مکانیسم‌های بیولوژیکی این اگزوزوم‌ها می‌تواند موجب پیشرفت در استفاده بالینی از این اگزوزوم‌ها برای تشخیص و درمان بیماری CML شود. استفاده بالینی از اگزوزوم‌ها هنوز به طور کامل شایع نشده است. تحقیقات بیشتری نیاز است تا بتوان با تولید اگزوزوم‌ها در مقیاس بالا از آن‌ها برای درمان بیماری‌های مختلف از جمله لوکمی‌ها استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مطالعه از ریاست و پرسنل محترم مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی خون‌ساز و بخش پیوند مغز استخوان بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران تشکر و قدردانی می‌کنند که امکان انجام این مطالعه را فراهم آوردند.

References

1. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. Am J Hematol 2020; 95(6): 691-709.
2. Babashah S, Sadeghizadeh M, Hajifathali A, Tavirani MR, Zomorod MS, Ghadiani M, et al. Targeting of the signal transducer Smo links microRNA-326 to the oncogenic Hedgehog pathway in CD34+ CML stem/progenitor cells. Int J Cancer 2013; 133(3): 579-89.
3. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. Nature 1973; 243(5405): 290-3.
4. Navidi GR, Rezvan H, Samiei S, Naghizadeh R, Hajifathali A, Soleimanlo F, et al. A preliminary study on the effect of two therapeutic procedures on the expression of BCR-ABL gene in CML patients [in Persian]. SJIBTO 2005; 2(5): 151-6.
5. Sullivan C, Peng C, Chen Y, Li D, Li S. Targeted therapy of chronic myeloid leukemia. Biochem Pharmacol 2010; 80(5): 584-91.
6. Moradi F, Babashah S, Sadeghizadeh M, Jalili A, Hajifathali A, Roshandel H. Signaling pathways involved in chronic myeloid leukemia pathogenesis: The importance of targeting Musashi2-Numb signaling to eradicate leukemia stem cells. Iran J Basic Med Sci 2019; 22(6): 581-9.
7. Quintás-Cardama A, Cortes JE. Chronic myeloid leukemia: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2006; 81(7): 973-88.
8. Bellavia D, Raimondo S, Calabrese G, Forte S, Cristaldi M, Patinella A, et al. Interleukin 3-receptor targeted exosomes inhibit in vitro and in vivo Chronic Myelogenous Leukemia cell growth. Theranostics 2017; 7(5): 1333-45.
9. Mahon FX, Deininger MW, Schultheis B, Chabrol J, Reiffers J, Goldman JM, et al. Selection and characterization of BCR-ABL positive cell lines with differential sensitivity to

the tyrosine kinase inhibitor STI571: diverse mechanisms of resistance. Blood 2000; 96(3): 1070-9.
10. Yingchoncharoen P, Kalinowski DS, Richardson DR. Lipid-based drug delivery systems in cancer therapy: what is available and what is yet to come. Pharmacol Rev 2016; 68(3): 701-87.
11. Raimondo S, Corrado C, Raimondi L, De Leo G, Alessandro R. Role of extracellular vesicles in hematological malignancies. Biomed Res Int 2015; 2015: 821613.
12. Raimondo S, Naselli F, Fontana S, Monteleone F, Dico AL, Saieva L, et al. Citrus limon-derived nanovesicles inhibit cancer cell proliferation and suppress CML xenograft growth by inducing TRAIL-mediated cell death. Oncotarget 2015; 6(23): 19514-27.
13. Corrado C, Raimondo S, Saieva L, Flugy AM, De Leo G, Alessandro R. Exosome-mediated crosstalk between chronic myelogenous leukemia cells and human bone marrow stromal cells triggers an interleukin 8-dependent survival of leukemia cells. Cancer Lett 2014; 348(1-2): 71-6.
14. Etet PS, Vecchio L, Kamdje AN. Signaling pathways in chronic myeloid leukemia and leukemic stem cell maintenance: key role of stromal microenvironment. Cell Signal 2012; 24(9): 1883-8.
15. Zhang C, Ji Q, Yang Y, Li Q, Wang Z. Exosome: Function and role in cancer metastasis and drug resistance. Technol Cancer Res Treat 2018; 17: 1533033818763450.
16. Pan BT, Johnstone RM. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor. Cell 1983; 33(3): 967-78.
17. Record M, Subra C, Silvente-Poirot S, Poirot M. Exosomes as intercellular signalosomes and pharmacological effectors. Biochem Pharmacol 2011; 81(10): 1171-82.
18. Mahaweni NM, Kaijen-Lambers MEH, Dekkers J, Aerts JGJV, Hegmans JPJJ. Tumour-derived exosomes as antigen delivery carriers in dendritic cell-based immunotherapy for malignant mesothelioma. J Extracell Vesicles 2013; 2(1): 22492.
19. Pando A, Reagan JL, Quesenberry P, Fast LD. Extracellular vesicles in leukemia. Leuk Res 2018; 64: 52-60.
20. Kalluri R, LeBleu VS. The biology , function , and biomedical applications of exosomes. Science 2020; 367(6478): eaau6977.
21. van Niel G, D'Angelo G, Raposo G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. Nat Rev Mol Cell Biol 2018; 19(4): 213-28.
22. Kowal J, Tkach M, Théry C. Biogenesis and secretion of exosomes. Curr Opin Cell Biol 2014; 29: 116-25.
23. Colombo M, Moita C, van Niel G, Kowal J, Vigneron J, Benaroch P, et al. Analysis of ESCRT functions in exosome biogenesis, composition and secretion highlights the heterogeneity of extracellular vesicles. J Cell Sci 2013; 126(24): 5553-65.
24. Farooqi AA, Desai NN, Qureshi MZ, Librelotto DRN, Gasparri ML, Bishayee A, et al. Exosome biogenesis, bioactivities and functions as new delivery systems of natural compounds. Biotechnol Adv 2018; 36(1): 328-34.
25. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. Science 2020; 367(6478): eaau6977.
26. Jimenez AJ, Maiuri P, Lafaurie-Janvore J, Divoux S, Piel M, Perez F. ESCRT machinery is required for plasma membrane repair. Science 2014; 343(6174): 1247136.
27. Henne WM, Stenmark H, Emr SD. Molecular mechanisms of the membrane sculpting ESCRT pathway. Cold Spring Harb Perspect Biol 2013; 5(9): a016766.
28. Bissig C, Gruenberg J. ALIX and the multivesicular endosome: ALIX in Wonderland. Trends Cell Biol 2014; 24(1): 19-25.
29. Mathieu M, Martin-Jaular L, Lavieu G, Thery C. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication. Nat Cell Biol 2019; 21(1): 9-17.
30. Yang C, Yang H, Liu J, Zhu L, Yu S, Zhang X, et al. Focus on exosomes: novel pathogenic components of leukemia. Am J Cancer Res 2019; 9(8): 1815-29.
31. Umezu T, Ohyashiki K, Kuroda M, Ohyashiki JH. Leukemia cell to endothelial cell communication via exosomal miRNAs. Oncogene 2013; 32(22): 2747-55.
32. Raimondo S, Saieva L, Corrado C, Fontana S, Flugy A, Rizzo A, et al. Chronic myeloid leukemia-derived exosomes promote tumor growth through an autocrine mechanism. Cell Commun Signal 2015; 13: 8.
33. Corrado C, Saieva L, Raimondo S, Santoro A, De Leo G, Alessandro R. Chronic myelogenous leukaemia exosomes modulate bone marrow microenvironment through activation of epidermal growth factor receptor. J Cell Mol Med 2016; 20(10): 1829-39.
34. Pando A, Reagan JL, Quesenberry P, Fast LD. Extracellular vesicles in leukemia. Leuk Res 2018; 64: 52-60.
35. Taverna S, Flugy A, Saieva L, Kohn EC, Santoro A, Meraviglia S, et al. Role of exosomes released by chronic myelogenous leukemia cells in angiogenesis. Int J Cancer 2012; 130(9): 2033-43.
36. Cavenagh JD, Gordon-Smith EC, Gibson FM, Gordon MY. Acute myeloid leukaemia blast cells bind to human endothelium in vitro utilizing E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1). Br J Haematol 1993; 85(2): 285-91.

37. Kang KW, Jung JH, Hur W, Park J, Shin H, Choi B, et al. The potential of exosomes derived from chronic myelogenous leukaemia cells as a biomarker. Anticancer Res 2018; 38(7): 3935-42.
38. Bellavia D, Raimondo S, Calabrese G, Forte S, Cristaldi M, Patinella A, et al. Interleukin 3-receptor targeted exosomes inhibit in vitro and in vivo Chronic Myelogenous Leukemia cell growth. Theranostics 2017; 7(5): 1333-45.
39. Mineo M, Garfield SH, Taverna S, Flugy A, De Leo G, Alessandro R, et al. Exosomes released by K562 chronic myeloid leukemia cells promote angiogenesis in a Src-dependent fashion. Angiogenesis 2012; 15(1): 33-45.
40. Tadokoro H, Umezu T, Ohyashiki K, Hirano T, Ohyashiki JH. Exosomes derived from hypoxic leukemia cells enhance tube formation in endothelial cells. J Biol Chem 2013; 288(48): 34343-51.
41. Jafarzadeh N, Safari Z, Pornour M, Amirizadeh N, Forouzandeh Moghadam M, Sadeghizadeh M. Alteration of cellular and immune-related properties of bone marrow mesenchymal stem cells and macrophages by K562 chronic myeloid leukemia cell derived exosomes. J Cell Physiol 2019; 234(4): 3697-710.
42. Yu B, Zhang X, Li X. Exosomes derived from mesenchymal stem cells. Int J Mol Sci 2014; 15(3): 4142-57.
43. Lai RC, Arslan F, Tan SS, Tan B, Choo A, Lee MM, et al. Derivation and characterization of human fetal MSCs: an alternative cell source for large-scale production of cardioprotective microparticles. J Mol Cell Cardiol 2010; 48(6): 1215-24.
44. Liu Y, Song B, Wei Y, Chen F, Chi Y, Fan H, et al. Exosomes from mesenchymal stromal cells enhance imatinib-induced apoptosis in human leukemia cells via activation of caspase signaling pathway. Cytotherapy 2018; 20(2): 181-8.
45. Kordelas L, Rebmann V, Ludwig AK, Radtke S, Ruesing J, Doeppner TR, et al. MSC-derived exosomes: a novel tool to treat therapy-refractory graft-versus-host disease. Leukemia 2014; 28(4): 970-3.
46. Sakha YA, Ehsani E, Roshandel E, Jalili A, Vahdani N, Hajifathali A. Assessment of the effect of infliximab on immunomodulation properties of mesenchymal stem cells in Vitro. Adv Pharm Bull 2021; 11(4): 739-45.
47. Baron F, Lechanteur C, Willems E, Bruck F, Baudoux E, Seidel L, et al. Cotransplantation of mesenchymal stem cells might prevent death from graft-versus-host disease (GVHD) without abrogating graft-versus-tumor effects after HLA-mismatched allogeneic transplantation following nonmyeloablative conditioning. Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16(6): 838-47.
48. Lyu T, Zhang B, Li M, Jiao X, Song Y. Research progress on exosomes derived from mesenchymal stem cells in hematological malignancies. Hematol Oncol 2021; 39(2): 162-9.
49. Zhang F, Lu Y, Wang M, Zhu J, Li J, Zhang P, et al. Exosomes derived from human bone marrow mesenchymal stem cells transfer miR-222-3p to suppress acute myeloid leukemia cell proliferation by targeting IRF2/INPP4B. Mol Cell Probes 2020; 51: 101513.
50. Zhang H, Xie Y, Li W, Chibbar R, Xiong S, Xiang J. CD4+ T cell-released exosomes inhibit CD8+ cytotoxic T-lymphocyte responses and antitumor immunity. Cell Mol Immunol 2011; 8(1): 23-30.
51. Smyth LA, Ratnasothy K, Tsang JY, Boardman D, Warley A, Lechler R, et al. CD73 expression on extracellular vesicles derived from CD4+ CD25+ Foxp3+ T cells contributes to their regulatory function. Eur J Immunol 2013; 43(9): 2430-40.
52. Zhang Y, Liu Y, Liu H, Tang WH. Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential. Cell Biosci 2019; 9(1): 19.
53. Tkach M, Kowal J, Zucchetti AE, Enserink L, Jouve M, Lankar D, et al. Qualitative differences in T-cell activation by dendritic cell-derived extracellular vesicle subtypes. EMBO J 2017; 36(20): 3012-28.
54. Lenschow DJ, Walunas TL, Bluestone JA. CD28/B7 system of T cell costimulation. Annu Rev Immunol 1996; 14(1): 233-58.
55. Hao S, Bai O, Yuan J, Qureshi M, Xiang J. Dendritic cell-derived exosomes stimulate stronger CD8+ CTL responses and antitumor immunity than tumor cell-derived exosomes. Cell Mol Immunol 2006; 3(3): 205-11.
56. Cheng Y, Schorey JS. Exosomes carrying mycobacterial antigens can protect mice against M ycobacterium tuberculosis infection. Eur J Immunol 2013; 43(12): 3279-90.
57. Patel GK, Zubair H, Khan MA, Srivastava SK, Ahmad A, Patton MC, et al. Exosomes: Key supporters of tumor metastasis. In: Amiji M, Ramesh R, editors. Diagnostic and therapeutic applications of exosomes in cancer. 1st ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2018. p. 261-83.
58. Perrotti D, Jamieson C, Goldman J, Skorski T. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation. J Clin Invest 2010; 120(7): 2254-64.
59. Sillaber C, Mayerhofer M, Aichberger KJ, Krauth MT, Valent P. Expression of angiogenic factors in chronic myeloid leukaemia: role of the bcr/abl oncogene, biochemical mechanisms, and potential clinical implications. Eur J Clin Invest 2004; 34(Suppl 2): 2-11.
60. Waugh DJ, Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer. Clin Cancer Res 2008; 14(21): 6735-41.
61. Roma-Rodrigues C, Fernandes AR, Baptista PV. Counteracting the effect of leukemia

exosomes by antiangiogenic gold nanoparticles. Int J Nanomedicine 2019; 14: 6843-54.
62. Brown FL, Whittingham K, Boyd RN, McKinlay L, Sofronoff K. Improving child and parenting outcomes following paediatric acquired brain injury: a randomised controlled trial of Stepping Stones Triple P plus Acceptance and Commitment Therapy. J Child Psychol Psychiatry 2014; 55(10): 1172-83.
63. Taverna S, Flugy A, Saieva L, Kohn EC, Santoro A, Meraviglia S, et al. Role of exosomes released by chronic myelogenous leukemia cells in angiogenesis. Int J Cancer 2012; 130(9): 2033-43.
64. Sharma SV, Settleman J. Exploiting the balance between life and death: targeted cancer therapy and "oncogenic shock". Biochem Pharmacol 2010; 80(5): 666-73.
65. Ikushima H, Miyazono K. TGFβ signalling: a complex web in cancer progression. Nat Rev Cancer 2010; 10(6): 415-24.
66. Miyazono K. Tumour promoting functions of TGF-β in CML-initiating cells. J Biochem 2012; 152(5): 383-5.
67. Raimondo S, Saieva L, Corrado C, Fontana S, Flugy A, Rizzo A, et al. Chronic myeloid leukemia-derived exosomes promote tumor growth through an autocrine mechanism. Cell Commun Signal 2015; 13(1): 8.
68. Hussain AR, Ahmed SO, Ahmed M, Khan OS, Al AbdulMohsen S, Platanias LC, et al. Cross-talk between NFkB and the PI3-kinase/AKT pathway can be targeted in primary effusion lymphoma (PEL) cell lines for efficient apoptosis. PloS One 2012; 7(6): e39945.
69. Zhu X, Wang L, Zhang B, Li J, Dou X, Zhao RC. TGF-β1-induced PI3K/Akt/NF-κB/MMP9 signalling pathway is activated in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukaemia hemangioblasts. J Biochem 2011; 149(4): 405-14.
70. Agarwal A, Fleischman AG, Petersen CL, MacKenzie R, Luty S, Loriaux M, et al. Effects of plerixafor in combination with BCR-ABL kinase inhibition in a murine model of CML. Blood 2012; 120(13): 2658-68.
71. Kumar B, Garcia M, Murakami JL, Chen CC. Exosome-mediated microenvironment dysregulation in leukemia. Biochim Biophys Acta 2016; 1863(3): 464-70.
72. Giallongo C, Parrinello N, Brundo MV, Raccuia SA, Di Rosa M, La Cava P, et al. Myeloid derived suppressor cells in chronic myeloid leukemia. Front Oncol 2015; 5: 107.
73. Anthony BA, Link DC. Regulation of hematopoietic stem cells by bone marrow stromal cells. Trends Immunol 2014; 35(1): 32-7.
74. Méndez-Ferrer S, Michurina TV, Ferraro F, Mazloom AR, MacArthur BD, Lira SA, et al. Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. Nature 2010; 466(7308): 829-34.
75. Hao NB, Lü MH, Fan YH, Cao YL, Zhang ZR, Yang SM. Macrophages in tumor microenvironments and the progression of tumors. Clin Dev Immunol 2012; 2012: 948098.
76. Corrado C, Saieva L, Raimondo S, Santoro A, De Leo G, Alessandro R. Chronic myelogenous leukaemia exosomes modulate bone marrow microenvironment through activation of epidermal growth factor receptor. J Cell Mol Med 2016; 20(10): 1829-39.
77. Cho BS, Kim HJ, Konopleva M. Targeting the CXCL12/CXCR4 axis in acute myeloid leukemia: from bench to bedside. Korean J Intern Med 2017; 32(2): 248-57.
78. Cheng Y, Cheng H, Jiang C, Qiu X, Wang K, Huan W, et al. Perfluorocarbon nanoparticles enhance reactive oxygen levels and tumour growth inhibition in photodynamic therapy. Nat Commun 2015; 6(1): 1-8.
79. Tabe Y, Konopleva M. Advances in understanding the leukaemia microenvironment. Br J Haematol 2014; 164(6): 767-78.
80. Gao X, Wan Z, Wei M, Dong Y, Zhao Y, Chen X, et al. Chronic myelogenous leukemia cells remodel the bone marrow niche via exosome-mediated transfer of miR-320. Theranostics 2019; 9(19): 5642-56.
81. Sousa D, Lima RT, Vasconcelos MH. Intercellular transfer of cancer drug resistance traits by extracellular vesicles. Trends Mol Med 2015; 21(10): 595-608.
82. Yang K, Fu LW. Mechanisms of resistance to BCR-ABL TKIs and the therapeutic strategies: A review. Crit Rev Oncol Hematol 2015; 93(3): 277-92.
83. Min QH, Wang XZ, Zhang J, Chen QG, Li SQ, Liu XQ, et al. Exosomes derived from imatinib-resistant chronic myeloid leukemia cells mediate a horizontal transfer of drug-resistant trait by delivering miR-365. Exp Cell Res 2018; 362(2): 386-93.